

国内発症Q熱症例の感染経路に関する研究(ペット及び食品由来伝播の解析)

著者	渡辺 彰
URL	http://hdl.handle.net/10097/41558



国内発症 Q 熱症例の感染経路に関する研究 (ペット及び食品由来伝播の解析)

(14370088)

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金 (基盤研究(B)(2))

研究成果報告書

平成17年 3月

研究代表者

(東北大学・加齢医学研究所・助教授・渡辺 彰)

研究報告書の刊行にあたって

本報告書は文部科学研究補助金基盤研究（B）「国内発症 Q 熱症例の感染経路に関する研究（ペット及び食品由来伝播の解析）」の平成14～16年度（課題番号14370088）の研究成果報告書である。

コクシエラ属の *Coxiella burnetii* がヒトへ経気道感染して発症する Q 熱は、欧米の市中肺炎の原因微生物頻度順に関する調査で第 4～5 位を占めるとされている。我々も前回の研究（平成12年度 厚生労働省科学研究費補助金・新興再興感染症研究事業「Q熱による呼吸器感染症の国内での発症状況および病像に関する研究」）においてプロスペクティブな研究を行い、欧米と同様に市中肺炎の約5%が Q 熱であることを確認・報告した。しかしその感染源としては、欧米では家畜の関与が主とされているものの、我々の研究では犬や猫など愛玩動物（ペット）の関与の大きいことが示唆された。Q 熱病原体のリザーバーとして種々の野生動物、家畜、ペット、鳥類、その他多彩な動物が挙げられている。すなわち、本菌と同様に偏性細胞内寄生性を有するリケッチアやクラミジア、レジオネラなどの宿主がほぼ単一の動物であるのに対し、本症では感染宿主域が広範であり、熱や乾燥、消毒剤、紫外線などに強いことと相まって本菌のヒトへの感染力は極めて強く、感染の機会も多い。その感染様式としては、無症状の保菌動物の主に妊娠時に本菌が胎盤で増殖し、流産・出産時に周囲に散布され、こうした排泄物や分泌物から生ずるエアロゾルをヒトが気道から吸入すると呼吸器感染症として発症するとされている。エアロゾルは風に乗って飛散するため、動物との直接接触がなくとも容易に感染する一方で、ヒトからヒトへの感染は稀であるとされている。かかる複雑な感染様式を示すため、Q 熱の感染経路の解明は本症の診断と治療、予防にとって極めて重要な研究と位置づけられる。

本研究の目的は、日本国内の急性 Q 熱症例における本菌の伝播経路を実際に分析して、国内発症例における主要な感染源や感染経路などを明らかにすることである。主な感染源としては種々の動物が考えられるものの、近年、食品に由来する感染経路についても議論されており、本研究では食品を介した感染経路についても検討することとした。また、上記の目的を達成するため、Q 熱と考えられる症例を可能な限り集積し、コクシエラⅡ相菌抗体価の間接蛍光抗体法による測定、コクシエラ遺伝子のPCR法による検出を施行した。確定診断基準はコクシエラⅡ相菌 IgG 抗体価の有意上昇を確認することとし、疑診基準は各種気道系検体におけるPCR陽性、単回での IgG 抗体価高値（256倍以上）および IgM 抗体価上昇（64倍以上）のいずれかを満たし、併せて急性感染の臨床症状を有することとした。また、抗体陽性のカットオフ値は IgG 抗体値 32 倍以上とした。

得られた成績の内容は後述するが、症例の詳細な解析によって動物由来の感染経路の存在が多数で考えられたが、食品や飼料などが関与すると考えられる例は調査した範囲内からは見出せなかった。これらの成績は本症の疫学解析、診断、治療、さらには予防に関して貢献するものである。

最後に、報告書刊行にあたって文部科学省当局のご尽力に厚く感謝いたします。

研究代表者 渡辺 彰・徳江 豊

は し が き

研究組織

研究代表者 : 渡辺 彰 (東北大学・加齢医学研究所・助教授)

研究分担者 : 徳江 豊 (群馬大学・医学部附属病院・助教授)

交付決定額 (配分額)

研究発表

(金額単位: 千円)

	直接経費	間接経費	合 計
平成14年度	4,300	0	4,300
平成15年度	4,700	0	4,300
平成16年度	4,700	0	4,700
総 計	13,700	0	13,700

研究発表

- (1) 学会誌等 (後述)
- (2) 口頭発表 (後述)
- (3) 出 版 物 (後述)
- (4) 学会等主宰 (後述)

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし

1. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, Tokue Y, Watanabe A and Nukiwa T : Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF- κ B transcription factors. *J. Antimicrob. Chemother.* 48:745-753, 2002.
2. Miyashita N, Saito A, Kohno S, Oizumi K, Yamaguchi K, Watanabe A, Oda H, Fukano H, Yoshida K, Niki Y and Matsushima T : Community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in Japan: A prospective multicenter community-acquired pneumonia study. *Intern. Med.* 41(11): 943-949, 2002.
3. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Watanabe A and Nukiwa T : Suppressive mechanism of clarithromycin on lipopolysaccharide-induced IL-8 production in human monocytes by mediating AP-1 and NF- κ B. *Jpn. J. Antibiotics* 56:100-103, 2003.
4. Watanabe A: Various clinical types of Q fever disease. *Intern. Med.* 43(1):1-2, 2004.
5. Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Suzuki T, Tokue Y, Watanabe A and Nukiwa T: Dendritic cells pulsed with live and dead *Legionella pneumophila* elicit distinct immune responses. *J. Immunol.* 172:1727-1734, 2004.
6. Takahashi H, Tokue Y, Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Goto I, Shiraishi H, Fukushima H, Hirai K, Nukiwa T and Watanabe A: Prevalence of community-acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 48:247-252, 2004.
7. Miyashita N, Saito A, Kohno S, Yamaguchi K, Watanabe A, Oda H, Katsuyama Y, Matsushima T and the CAP study group : Multiplex PCR for the simultaneous detection of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in community-acquired pneumonia. *Respiratory Medicine* 98:542-550, 2004.
8. Gomi K, Tokue Y, Kobayashi T, Takahashi H, Watanabe A, Fujita T and Nukiwa T: Mannose binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. *Chest* 126:95-99, 2004.
9. 渡辺 豊、高橋 洋: Q熱の疫学、診断と化学療法〜Common diseaseとしての新たな認識の必要性〜、日本化学療法学会雑誌 51(9):461-468, 2003(Aug 25).
10. 渡辺 豊、松島肇幸、阿部 茂、阿部庄作、青木信樹、久保基綱、杉山幸比呂、藤地典雄、工藤雅二、石ノ坪俊明、下村 眞、平田一人、横田有智、成田真智、上田 龍夫、二本木人、藤原 勝、森田 隆: 呼吸器感染症診療ガイドラインのアップデートを活用した成人市中肺炎の実態調査成績、日本呼吸器学会雑誌 41(11):781-786, 2003(Nov.10).

(1) 学会誌等

1. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, Tokue Y, Watanabe A and Nukiwa T : Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kB transcription factors. J. Antimicrob. Chemother. 49:745-755, 2002.
2. Miyashita N, Saito A, Kohno S, Oizumi K, Yamaguchi K, Watanabe A, Oda H, Fukano H, Yoshida K, Niki Y and Matsushima T : Community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in Japan: A prospective multicenter community-acquired pneumonia study. Intern. Med. 41(11): 943-949, 2002
3. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Watanabe A and Nukiwa T : Suppressive mechanism of clarithromycin on lipopolysaccharide-induced IL-8 production in human monocytes by mediating AP-1 and NF-kappaB. Jpn J Antibiotics. 56:100-105, 2003.
4. Watanabe A : Various clinical types of Q-fever disease. Intern.Med. 43(1):1-2, 2004.
5. Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Suzuki T, Tokue Y, Watanabe A and Nukiwa T: Dendritic cells pulsed with live and dead *Legionella pneumophila* elicit distinct immune responses. J.Immunol. 1727-1734, 2004.
6. Takahashi H, Tokue Y, Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Goto I, Shiraishi H, Fukushima H, Hirai K, Nukiwa T and Watanabe A: Prevalence of community-acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan. Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 48:247-252, 2004.
7. Miyashita N, Saito A, Kohno S, Yamaguchi K, Watanabe A, Oda H, Kazuyama Y, Matsushima T and the CAP study group : Multiplex PCR for the simultaneous detection of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in community-acquired pneumonia. Respiratory Medicine 98:542-550, 2004.
8. Gomi K, Tokue Y, Kobayashi T, Takahashi H, Watanabe A, Fujita T and Nukiwa T: Mannose-binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. Chest 126:95-99, 2004.
9. 渡辺 彰、高橋 洋 : Q 熱の疫学、診断と化学療法～Common disease としての新たな認識の必要性～. 日本化学療法学会雑誌 51(8):461-469,2003(Aug.25).
10. 渡辺 彰、松島敏春、河野 茂、阿部庄作、青木信樹、久保恵嗣、杉山幸比古、菊地典雄、工藤翔二、石ヶ坪良明、下方 薫、平田一人、東田有智、成田亘啓、上田暢夫、二木芳人、那須 勝、齋藤 厚 : 呼吸器感染症診療ガイドラインのフローチャートを活用した成人市中肺炎の実態調査成績. 日本呼吸器学会雑誌 41(11):781-796,2003(Nov.10).

11. 渡辺 彰：Q熱の臨床～common disease としての新たな認識～. 日本内科学会雑誌 93(9):1957-1962,2004(Sept.10).
12. 渡辺 彰：Q熱について. MEDICAL CORNER 112(1):7-9,2003(Jan.1).
13. 渡辺 彰：特集『人畜共通感染症』, Q熱肺炎の疫学、診断、治療. 呼吸 22(1):45-49, 2003 (Jan.15).
14. 渡辺 彰：Q熱. INFECTIOUS DISEASES REPORT No.8:1-2,2003(July 15).
15. 渡辺 彰：特集『人獣共通感染症—最近のトピックス—』, Q熱—動物よりもヒトの病変が重要である—. 臨床と微生物 30(4):395-400,2003(July 25).
16. 渡辺 彰：特集『現在、危険な呼吸器感染症』, Q熱コクシエラ感染症：ペットは大丈夫か？. Mebio 20(9):27-31,2003(Sept.10).
17. 渡辺 彰：特集『呼吸器領域において問題となる新興・再興感染症』, Q熱コクシエラ感染症—Q熱はなぜ見逃されているのか. 医学のあゆみ 208(1):48-52, 2004(Jan.3).
18. 渡辺 彰：特集『呼吸器感染症—最近の話題』, Q熱コクシエラ. 呼吸と循環 52(2):163-167, 2004(Feb.15).
19. 渡辺 彰：教育講演 7. Q熱の臨床～common disease としての新たな認識～. 日本内科学会雑誌 93(Suppl.):907, 2004(Feb.20).
20. 渡辺 彰：私たちの研究：Q熱研究、分かった点とこれからの点. 化学療法の領域 20(8):1208-1213,2004(July 25).
21. 渡辺 彰：特集『肺炎の診断と治療—新しい流れ』, Q熱コクシエラ肺炎. 成人病と生活習慣病 34(10):1377-1381,2004(Oct.15).
22. 高橋 洋、渡辺 彰：Q熱. 感染症 32(1):11-12,18-22,2002(Jan.20).
23. 高橋 洋、渡辺 彰：肺炭疽. 呼吸 21(2):181-185,2002(Feb.15).
24. 高橋 洋、渡辺 彰：Q熱. 臨床医 28(5):628-629,2002(May 10).
25. 高橋 洋、渡辺 彰：特集『動物からヒトへ—その感染症は今—』, Q熱感染症. 感染と抗菌薬 5(4):353-356,2002(Dec.10).
26. 高橋 洋、渡辺 彰：『理解して実践する感染症診療・投薬ガイド』, 第Ⅱ部 疾患各論, IV. 4類感染症(全数把握), 9. Q熱. 総合臨床 52(Suppl.):976-980,2003(March25).
27. 高橋 洋、渡辺 彰：特集『非定型肺炎の鑑別・診断・治療のポイント』, 実例に学ぶ非定型肺炎の診療の実際, 7. Q熱. 感染と抗菌薬 7(3):317-320,2004(Sept.10).

(2) 口頭発表

1. 渡辺 彰：成人肺炎の検査—Q熱を含む—. 第13回日本臨床微生物学会総会教育講演. 東京, 2002.1.27.(江戸川区民総合ホール)
2. 渡辺 彰：肺炎ガイドラインと抗菌薬の使い方、非定型肺炎とQ熱を中心に. Medical Tribune 臨床医学セミナー. 札幌, 2002.12.7(Hロイトン札幌).

3. 渡辺 彰: 菌不明肺炎の Pathogenesis—Q熱コクシエラ感染の重要性—. 13th Bayer Symposium on Respiratory Infections. 東京, 2002.12.13(東京會館).
4. 渡辺 彰: Q熱の臨床～common disease としての新たな認識～. 第 101 回日本内科学会講演会教育講演 7. 東京, 2004.4.8(東京国際フォーラム).
5. 高橋 洋、五味和紀、小林隆夫、菊地 暢、徳江 豊、渡辺 彰、貫和敏博: 宮城県内で見出された急性Q熱による呼吸器感染症の臨床像. 第 42 回日本呼吸器学会総会. 仙台, 2002.4.5 (仙台国際センター).
6. アグス セティヨノ、小川基彦、蔡 燕、志賀定祠、岸本寿男、高橋 洋、渡辺 彰: 急性Q熱の血清診断における ELISA キットの応用についての検討. 第 51 回日本感染症学会東日本地方会総会一般演題 No.126. 仙台, 2002.11.1(仙台国際センター).
7. 高橋 洋、五味和紀、徳江 豊、渡辺 彰: ブルセラ症による遷延性の慢性疲労症状が疑われた 1 例. 第 52 回日本感染症学会東日本地方会総会一般演題 No.104. 横浜, 2003.10.31(横浜ベイシェラトンホテル&タワーズ).
8. 小宮智義、貞升健志、新開敬行、高橋 洋、渡辺 彰、平井克哉: Q熱血清診断における ELISA キットの有用性に関する検討. 第 78 回日本感染症学会総会一般演題 O-196. 東京, 2004.4.7(東京ドームホテル).
9. 高橋 洋、徳江 豊、渡辺 彰: 急性 Q 熱における複数菌感染呼吸器感染症例の検討. 第 52 回日本化学療法学会総会一般演題 No.159, 宜野湾, 2004.6.4(沖縄コンベンションセンター).

(3) 出版物

1. 渡辺 彰: 不明熱. 今日の治療指針 45(2003 年版, 多賀須幸男・尾形悦郎監修, 山口徹・北原光夫総編集). 医学書院, 東京, 2003 年 1 月 1 日発行, pp159-161.
2. 高橋 洋、渡辺 彰: II. グローバル時代の感染症学, 4. リケッチア感染症, 3) Q熱(Q fever). 日本臨牀 2003 年増刊「新世紀の感染症学, 上」(岩本愛吉・山口恵三監修). 日本臨牀社, 大阪, 2003 年 2 月 28 日発行, pp505-510.
3. 渡辺 彰: 23. Q 熱. 感染症(竹田美文・木村 哲 編), 朝倉書店, 東京, 2004 年 9 月 5 日発行, pp.103-106.
4. 渡辺 彰: Q 熱診断のポイントー抗体価測定の時点を考える. 感染症診療のコツと落とし穴(齋藤 厚 編), 中山書店, 東京, 2004 年 9 月 13 日発行, pp.172-173.
5. 渡辺 彰: II 各論, 8. Q 熱. 小児の肺炎(砂川慶介・尾内一信 編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 2004 年 12 月 15 日発行, pp.217-224.
6. 渡辺 彰: Q 熱. 今日の治療指針 47(2005 年版, 山口 徹・北原光夫総編集). 医学書院, 東京, 2005 年 1 月 1 日発行, pp141.
7. 徳江 豊: Q 熱 3. 感染症. 今日の治療指針 (山口徹, 北原光夫編集), pp.138, 医学書院, 東京, 2003

(4) 学会等主宰

1. 渡辺 彰・賀来満夫：第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会・第 51 回日本感染症学会東日本地方会総会・合同学会（会長）．仙台，2002.10.30～11.1（仙台国際センター）
2. 渡辺 彰：第 1 回 Q 熱シンポジウム．仙台，2002.11.30（ホテル仙台プラザ）

(1) 研究目的

人畜共通感染症であるQ熱の感染源は多岐であり、様々な動物種が本菌を保有して潜在的にはヒトへの感染源となる。感染動物の分泌物や排泄物の経気道吸入がヒトへの主要感染経路とされるが、乳製品や肉類などを介しての経口感染、ダニ咬傷、輸血など他にも多岐な経路からの感染事例が報告されており、*Coxiella*のヒトへの感染様式は非常に複雑である。一方では日本国内におけるQ熱報告例の病歴を検討している中、動物との接触機会が乏しく感染経路が不明の症例も稀でないことが明らかになってきた。本研究の目的は、これら症例における本菌の伝播経路を実際に分析し、国内発症例における主要な感染源や感染経路などを明らかにすることにある。

(2) 研究方法

研 究 成 果

疫学および臨床症例の把握

肺炎、気管支炎、肝炎、不明熱などの各種臨床症状を呈した急性Q熱症例を把握し、過去の感染症例とあわせて感染経路の解明に重点をあてた背景調査を行った。患者自覚症例のうちでの環境調査、保畜動物調査なども必要に応じて追加した。

検査方法、診断基準

コクシエラ2相菌抗体価は間接蛍光抗体法を用いて測定した。また*Coxiella*遺伝子の検出は*coxJ*遺伝子をターゲットとしたnested PCR法により施行した。急性Q熱の診断に際しては、診断基準はコクシエラ2相菌IgG抗体価の有意上昇を確認すること、診断基準はPCR陽性、IgG抗体価高値（256倍以上）、IgM抗体価上昇（54倍以上）のいずれかを満たし、かつ急性感染の臨床症状を有することとした。また抗体価価の cutoff 値はIgG抗体価より低値とした。

感染経路に関する病歴調査と遺伝子検査

患者の居住歴、既往感染例、抗体陽性例において発症前感染源以内（居住地域内）における動物との接触機会の有無を把握した。既往菌コクシエラは発症動物の同様に広汎に感染しているため、感染動物は自宅での飼育動物以外に近所での飼育動物も含めて幅広く問診し、さらに近所猫、ペットショップ、あるいは職業的な暴露機会の有無も確認した。動物との直接接触以外の病原体の感染経路が存在する可能性に関しては、以下のような項目に着目して可能な限り情報を収集した。

- ・食餌経路：生肉、野鳥、生肉、生野菜などの飼育動物
- ・吸入経路：糞便粉体、ダニやダロブリン製剤、アルブミン製剤、ワタチン製
- ・経口経路：糞便などの動物性成分を含む配合飼料、飼料の使用状況
- ・接触経路：粉砕飼料エキス配合化粧品などの使用の有無
- ・その他：「おまけ」ハトのフンなどの環境由来抗体からの感染の可能性

(1) 研究目的

人畜共通感染症であるQ熱の感染源は多彩であり、様々な動物種が本菌を保菌して潜在的にヒトへの感染源となる。感染動物の分泌物や排泄物の経気道吸入がヒトへの主要感染経路とされるが、乳製品や肉類などを介しての経口感染、ダニ咬傷、輸血など他にも多彩な経路からの感染事例が報告されており、*Coxiella*のヒトへの伝播様式は非常に複雑である。一方では日本国内におけるQ熱報告例の病歴を検討していくと、動物との接触機会が乏しく感染経路が不明の症例も稀でないことが明らかになってきた。本研究の目的は、これら症例における本菌の伝播経路を実際に分析し、国内発症例における主要な感染源や感染経路などを明らかにすることにある。

(2) 研究方法

Q熱および関連症例の集積

肺炎、気管支炎、肝炎、不明熱などの各種臨床症状を呈した急性Q熱症例を集積し、過去の経験症例とあわせて感染経路の解明に焦点をあてた背景調査を施行した。患者自宅訪問のうえでの環境調査、保菌動物調査なども必要に応じて追加した。

検査方法、診断基準

コクシエラ2相菌抗体価は間接蛍光抗体法を用いて測定した。また*Coxiella*遺伝子の検索は*com1*遺伝子をターゲットとしたnested PCR法により施行した。急性Q熱の診断に際しては、診断基準はコクシエラ2相菌IgG抗体価の有意上昇を確認すること、疑診基準はPCR陽性、IgG抗体価高値（256倍以上）、IgM抗体価上昇（64倍以上）のいずれかを満たし、かつ急性感染の臨床症状を有することとした。また抗体陽性のカットオフ値はIgG抗体価32倍以上とした。

感染経路に関する病歴調査と遺伝子検査

急性Q熱症例、抗体陽性例、抗体陰性例において発症前数週間以内（潜伏期間内）における動物との接触機会の有無を確認した。病原菌コクシエラは保菌動物の周囲に広汎に飛散しうるため、接触動物は自宅での飼育動物以外に近隣での飼育例なども含めて幅広く問診し、さらに動物園、ペットショップ、あるいは職業的な暴露機会の有無も確認した。動物との直接接触以外の特殊な感染経路が存在する可能性に関しては、以下のような項目に着目して可及的に情報を収集した。

- ・食品関係：生乳、卵類、生肉、健康食品などの摂取状況
- ・医薬品類：輸血検体、ガンマグロブリン製剤、アルブミン製剤、ワクチン類
- ・肥料など：鶏糞などの動物性成分を含む配合肥料、飼料の使用状況
- ・化粧品類：胎盤抽出エキスを配合化粧品などの使用の有無
- ・その他：わき水、ハトのフンなどの環境由来検体からの感染の可能性

また上記病歴調査の成績に基づいて、保菌動物からの直接感染およびその他の特殊感染経路の存在の可能性を主にPCR法を用いて検討した。

コクシエラ保菌動物調査

宮城県内におけるイヌ、ネコ、およびウシの保菌調査を施行した。

(3) 研究結果

急性Q熱症例および抗体価陽性例における発症背景調査

最終的に急性Q熱症例（確診例および疑診例）は53例が集積された。内訳は肺炎28例、気管支炎6例、上気道炎13例、肝炎4例、不明熱3例、リンパ節炎1例となっており、肺炎症例が過半数を占めていた。急性期に呼吸不全を呈した重症例は2例、そのうち1例は一時人工呼吸器装着を必要としたが急性期以後は順調に回復しており、死亡例は1例も認められなかった。また今回の53例中には集団発症の可能性が強く疑われたケースはなく、全例が散発型の発症例と判断された。全例が国内発症例であり、推定暴露地域に関しては国外（確実：帰国後発症）2例、国外（疑い）1例を除く50例が国内における暴露症例と判断された。

急性Q熱症例53例、およびコクシエラ抗体陽性例（感染既往例）131例、コクシエラ抗体価陰性例（未感染例）760例に関して動物との接触機会の有無を評価したところ、陽性率は急性Q熱例で75%、抗体陽性例で47%、抗体陰性例で37%となっており、急性Q熱群に関しては大部分が発症前に何らかの動物との直接接触機会を有していたことが示された。急性Q熱症例53例中における具体的な接触動物としてはイヌないしネコが多数を占めていたが、その他哺乳類としてウシ、ウサギ、シカ、鳥類として野鳥、インコ、ニワトリが確認された。病型別にみると、哺乳類由来の感染例35例は肝炎、不明熱などを含む多彩な病型を呈していたが、鳥類由来の感染が示唆された症例は全例が呼吸器感染症として発症していた。コクシエラ暴露の危険性が高いとされている保菌動物出産との関連に関しては、明らかに動物の出産が暴露契機となったと思われる症例が一部認められたが、出産とは直接関連のない状況での発症例の法が多数を占めていた。その他の動物由来暴露機会としては、抗体陽性例のなかに獣医、農業高校勤務、農業高校学生、動物園、ペットショップ関連などの暴露背景を有する症例が散見された。

特殊経路からの間接的コクシエラ感染の可能性としては、食事嗜好、健康食品摂取、医薬品使用歴、肥料類の取り扱い、胎盤関連化粧品使用の有無、山歩きの既往などについて病歴を整理した。急性Q熱症例のなかでは、数週間にわたって週末に山歩きをして無数の野鳥を間近で観察した（生水などは摂取せず）後に発症した症例が1例確認された。その他のQ熱症例においては、動物との接触機会なしに区分された25%においてとくに念入りに病歴を再聴取、また必要に応じて自宅訪問や環境調査を試みたが、特殊な感染経路の存在を強く示唆するような情報は確認されなかった。一方の抗体陽性例のなかには飼料、肥料の取り扱い例、周囲にハトのフンが多い症例などが散見された。これら症例においては可能な限り実際

にサンプルを入手してPCR法による検索を試みたが、明らかな陽性例などは確認できなかった。

コクシエラ保菌動物調査および感染経路調査

国外での重要なコクシエラ感染源とされているウシの保菌調査を実際に宮城県内で施行した。一般畜53頭+病畜140頭、合計193頭に関してコクシエラ抗体価の検査を試みたところ、全体の11.9%が抗体価32～512倍と陽性を示していた。陽性頻度は病畜において13.6%、一般畜において7.5%と差が認められた。続いてこれらの病畜、一般畜から口腔スワブ、膣スワブ、乳汁、胎盤組織検体を採取してPCR法および乳汁抗体価を測定して周囲環境への排菌の評価を試みたところ、PCR、抗体価とも陽性例は血清抗体価高値例のなかの一部のみに確認された。必ずしも血清抗体価が高いほどPCRが陽性化しやすいわけではなく、血清抗体価により排菌の危険性を評価することは困難と考えられた。保菌動物に関しては、おそらく常に周囲環境へのコクシエラ排菌が持続しているわけではなく、妊娠その他のストレスが加わったときにのみ一過性の排菌が生じるような個体が多いものと推測される。

今回の急性Q熱症例における感染源と推定されたペットのイヌおよびネコ、および対照群として抗体陰性の健常人が飼育しているイヌおよびネコの口腔粘液を用いてPCR法による簡易保菌調査を試みたところ、PCR陽性例は急性Q熱症例群の一部のみで見いだされ、抗体陰性の健常人群からは1例も検出されなかった。またPCR陽性ペットの自宅調査を試みたところ、口腔粘液検体ではPCR陽性となった場合でも、周囲環境のふき取り検体ではほとんどPCRは陽性化しておらず、少なくとも周囲環境への大量持続排菌をきたしている可能性は否定された。

患者の病歴調査に基づいてハトのフン、鶏糞肥料や飼料などを対象としてPCR法による検索をこころみたところ、ハトのフンなどで一部弱陽性の検体が確認されたのみであり、実際にヒトへの感染経路として機能している可能性は低いものと推定された。

(4) 結語

今回検討した急性Q熱国内発症例53例の感染経路としては、多くの場合は患者周囲の哺乳類との直接的接触が、また一部は鳥類との接触が関与している可能性が高いものと考えられた。一部の症例における感染経路は依然不明でありさらなる検討を要するが、それらの症例におけるコクシエラ感染の契機として食品、医薬品、肥料、化粧品、ハトのフンなどを介した間接的暴露が積極的に関与している可能性は低いものと考えられた。

今回検討した急性Q熱症例は予後良好で全例が生存しており、また全てが散発型の発症例だった。さらに実際の保菌動物検査でも周囲環境への持続的大量排菌が生じている可能性は否定的と考えられた。したがって保菌動物のと殺や駆除など過剰な対応は不要と考えられるが、急性Q熱症例の蓄積や疫学的な環視は今後も継続する必要がある。

参考資料)

コクシエラ PCR に使用した既存のプライマー

1) com1 gene 増幅用プライマー

検出系 1 : Zhang et al. J Clin Microbiol 36 : 77-80 1998

nested PCR 系

2) IS1111a 増幅用プライマー

検出系 1 : Courtney et al. Analytical Biochem 270 : 249-56 1999

nested PCR として使用

検出系 2 : Lorenz et al. Appl Environ Microbiol 64 : 4234-7 1998

nested PCR 系

3) 16S r RNA gene 増幅用プライマー

検出系 1 : Willems et al. Eur J Epidemiol 9 : 419-25. 1993

single PCR 系

まず 16S panbacterial PCR を 1ST PCR として施行

続いて上記反応系を 2nd PCR として nested PCR で解析

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録しておりません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。